

## Verfahren zur Herstellung von Vitamin A-Acetat

### Beschreibung:

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Vitamin A-Acetat (VAA) durch Umsetzung von  $\beta$ -Vinyl-Ionol mit Triphenylphosphin in Gegenwart von Schwefelsäure zu  $\beta$ -Ionylidenethyltriphenylphosphonium-Salzen (C15-Salz) und anschließender Wittig-Reaktion mit 4-Acetoxy-2-methyl-but-2-en-al (C5-Acetat).

Vitamin A-Acetat ist ein wichtiges industrielles Produkt, das weitverbreitete Anwendung im pharmazeutischen und kosmetischen Bereich sowie in Nahrungs- bzw. Nahrungsergänzungsmitteln und als Futterzusatz in der Tierernährung Anwendung findet.

Die DE-A 2729974 beschreibt eine technische Synthese von C15-Salz ausgehend von  $\beta$ -Vinyl-Ionol durch Reaktion mit Triphenylphosphin in Gegenwart von Schwefelsäure. Als Lösungsmittel werden niedere aliphatische Alkohole, insbesondere Methanol, beschrieben.

Curley et al. beschreiben in J. Org. Chem. 1984, 49, 1941 – 44 die gleiche Umsetzung in methanolischer Lösung in Gegenwart von HBr.

Die DE-A 1279677 offenbart ein kontinuierliches Verfahren zur Durchführung der Wittig-Reaktion von C15-Salz mit C5-Acetat in methanolischer Lösung bei Temperaturen unterhalb von 5°C.

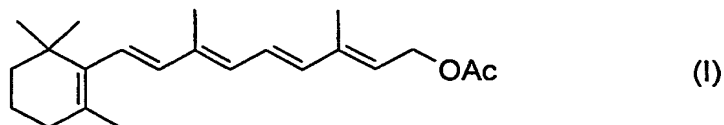
Eine Reaktionsführung in Zweiphasensystemen aus Wasser und halogenierten organischen Lösungsmittel bei Temperaturen von 0 bis 60°C beschreibt die DE-A 2636879.

Die DE-A 2733231 beschreibt eine Ausgestaltung der Wittig-Reaktion von verschiedenen C15-Salzen mit C5-Acetat in Wasser bei Temperaturen von 0 bis etwa 100°C. Als Base werden neben Alkalicarbonaten Ammoniak offenbart. Die Umsetzung der unter Verwendung von Schwefelsäure, einem Hydrogensulfat oder Phosphorsäure erhaltenen C15-Salze erfolgt besonders zweckmäßig bei Raumtemperatur.

In Anbetracht der technischen Aufwendigkeit von Vitamin A-Acetat-Synthesen besteht nach wie vor die Notwendigkeit, die Einzelstufen des Gesamtverfahrens und somit den gesamten Herstellprozess zu optimieren und dadurch wirtschaftlicher zu gestalten.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es demnach, ein Verfahren bereitzustellen, das es erlaubt, die Umsetzung von  $\beta$ -Vinyl-Ionol zu Vitamin A-Acetat in einem technisch wie ökonomisch vorteilhaften Temperaturbereich bei hohem Umsatz und hoher Raum-Zeit-Ausbeute durchzuführen.

Die Aufgabe wurde erfindungsgemäß gelöst durch die Bereitstellung eines Verfahrens zur Herstellung von Vitamin A-Acetat der Formel (I)



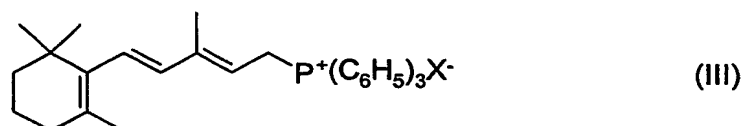
5

durch Umsetzung von  $\beta$ -Vinyl-Ionol der Formel (II)



10

mit Triphenylphosphin in Gegenwart von Schwefelsäure zum C15-Salz der Formel (III)



15

wobei  $X^-$  für  $HSO_4^-$  und/oder  $CH_3SO_4^-$  steht, und anschließender Wittig-Reaktion mit C5-Acetat der Formel (VI)



20

in Wasser als Lösungsmittel und in Gegenwart einer Base, dadurch gekennzeichnet, dass man die Synthese von C15-Salz der Formel III ausgehend von  $\beta$ -Vinyl-Ionol bei einer Temperatur von 45 bis 55°C in einem Lösemittelgemisch bestehend aus

25

- 60 bis 80 Gew.-% Methanol,
- 10 bis 20 Gew.-% Wasser und
- 10 bis 20 Gew.-% aliphatischer, cyclischer oder aromatischer Kohlenwasserstoffe mit 5 bis 8 Kohlenstoffatomen,

30

wobei sich die innerhalb der genannten Bereiche gewählten Angaben in Gew.-% zu 100 Gew.-% addieren müssen,

durchführt.

Zur Herstellung des C15-Salzes eignet sich auf jedwede Weise hergestelltes  $\beta$ -Vinyl-  
lonol. Üblicherweise setzt man  $\beta$ -Vinyl-lonol mit einer Reinheit von etwa 90 bis etwa  
5 99%, bevorzugt solches mit einer Reinheit von etwa 90 bis etwa 95% ein.

Alle im Rahmen der vorliegenden Erfindung genannten ein- oder mehrfach olefinisch  
ungesättigten Verbindungen können in Form ihrer jeweils möglichen Doppelbindungs-  
isomere oder in Form von Gemischen derselben vorliegen bzw. eingesetzt oder erhal-  
10 ten werden.

Für die Umsetzung des  $\beta$ -Vinyl-lonols eignet sich beispielsweise handelsübliches  
Triphenylphosphin. Vorteilhaft setzt man Triphenylphosphin mit einer Reinheit von etwa  
95 bis etwa 99,9%, bevorzugt von etwa 98 bis etwa 99,9% im Rahmen des erfindungs-  
15 gemäßen Verfahrens ein. Üblicherweise setzt man eine, bezogen auf  $\beta$ -Vinyl-lonol,  
etwa äquimolare Menge Triphenylphosphin, bevorzugt etwa 0,95 bis etwa 1,05 Äquiva-  
lente ein. Oft ist es vorteilhaft, Triphenylphosphin im leichten Unterschuss, d.h. in einer  
Menge von, bezogen auf  $\beta$ -Vinyl-lonol, etwa 0,95 bis etwa 0,995 Äquivalenten einzu-  
setzen.

20 Als Lösemedium bei der erfindungsgemäßen Durchführung der C15-Synthese dienen  
Gemische von Methanol und Wasser, die zusätzlich noch weitere organische Lösemit-  
tel enthalten. Üblicherweise verwendet man wässriges Methanol, wobei normalerweise  
Methanol im Überschuss vorliegt. Dem Lösemittelgemisch wird noch eine weitere or-  
25 ganische Komponente, beispielsweise ein Kohlenwasserstoff mit 5 bis 8 Kohlenstoff-  
atomen, der aliphatisch, cyclisch oder aromatisch sein kann wie z.B. Hexan, Heptan,  
Octan, Isooctan, Cyclohexan, Toluol, Cyclopentan, Methylcyclopentan, Dimethylcyclo-  
pentan (1, 1-, 1,2-, 1,3-, 1,4-), Ethylcyclopentan, 2-Methylhexan, 3-Methylhexan, 2-  
Methylheptan, 3-Methylheptan, 4-Methylheptan, 2-Ethylhexan, 3-Ethylhexan, Methyl-  
30 cyclohexan, Dimethylcyclohexane (1, 1-, 1,2-, 1,3-, 1,4-) und dergleichen mehr oder  
Gemische derselben zugesetzt. Anstelle des Zusatzes der genannten Kohlenwasser-  
stoffe kann man auch Methanol verwenden, dass die Kohlenwasserstoffe bereits als  
Verunreinigung enthält. Als besonders vorteilhaft hat sich der Zusatz von Alkanen wie  
etwa Heptan, Cyclohexan, Octan, Isooctan oder Gemischen derselben erwiesen. Da-  
35 bei hat es sich gezeigt, dass der Verlauf der Reaktion von der Zusammensetzung des  
Lösemediums abhängt. Gute Ergebnisse erzielt man in der Regel unter Einsatz von  
ternären Lösemittelgemischen, die aus Methanol, Wasser und Heptan bestehen, wobei  
das verwendete Heptan auch bis zu etwa 40 Gew.-% weitere Kohlenwasserstoffe mit  
etwa 5 bis etwa 8 Kohlenstoffatomen enthalten kann.

40 Bevorzugt setzt man bei der erfindungsgemäßen Herstellung von C15-Salz Lösemittel-  
gemische ein, die zu etwa 64 bis 72 Gew.-% aus Methanol, zu etwa 14 bis 18 Gew.-%

Wasser und zu etwa 14 bis 18 Gew.-% aus Heptan, welches bis zu 40 Gew.-% weiterer Kohlenwasserstoffe enthalten kann, bestehen. Ganz besonders bevorzugt sind Lösemittelgemische, die zu etwa 66,5 Gew.-% aus Methanol, zu etwa 16,5 Gew.-% aus Wasser und zu etwa 17 Gew.-% aus Heptan bestehen, wobei anstelle von Heptan  
5 auch Heptan im Gemisch mit anderen Kohlenwasserstoffen, wie oben genannt, verwendet werden kann.

Die Konzentration der Reagenzien in dem gewählten Lösemittelgemisch kann prinzipiell über einen weiten Bereich variiert werden. Unter Berücksichtigung des wirtschaftlichen Aspektes ist es jedoch vorteilhaft, nicht unter zu starker Verdünnung zu arbeiten.  
10 Als zweckmäßig haben sich auf die Menge des gesamten Reaktionsgemisches bezogene Konzentrationen von etwa 16 bis etwa 24 Gew.-%, bevorzugt etwa 18 bis etwa 22 Gew.-%  $\beta$ -Vinyl-Ionol und etwa 18 bis etwa 26 Gew.-%, bevorzugt etwa 20 bis etwa 24 Gew.-% Triphenylphosphin erwiesen.

15 Die eingesetzten Lösemittelgemische werden nach Abschluss der Reaktion von den Reaktionsprodukten abgetrennt und bevorzugt wiederverwertet, beispielsweise im Rahmen einer weiteren erfindungsgemäßen Umsetzung von  $\beta$ -Vinyl-Ionol mit Triphenylphosphin zum C15-Salz. Dadurch verursachte Änderungen der Zusammensetzung des Lösemittelgemisches können durch Zugabe zusätzliche Mengen der jeweiligen Komponenten ausgeglichen werden. Änderungen der Zusammensetzung der Alkan-  
20 komponente, beispielsweise durch An- bzw. Abreicherung einzelner Kohlenwasserstoffe, sind unkritisch, solange sie den Verlauf der Reaktion nicht merklich in ungünstiger Weise beeinflussen.

25 Die Umsetzung von  $\beta$ -Vinyl-Ionol mit Triphenylphosphin zum C15-Salz wird erfindungsgemäß in Gegenwart von Schwefelsäure durchgeführt. Die Konzentration der Schwefelsäure kann über einen breiten Bereich variiert werden und beträgt üblicherweise etwa 50 bis etwa 96 Gew.-%. Bevorzugt setzt man Schwefelsäure mit einer Kon-  
30 zentration von etwa 60 bis etwa 90 Gew.-%, besonders bevorzugt von etwa 70 bis etwa 80 Gew.-% ein. Ganz besonders bevorzugt setzt man etwa 73 bis etwa 77 Gew.-%-ige Schwefelsäure ein. Sie wird in, bezogen auf das umzusetzende  $\beta$ -Vinyl-Ionol etwa äquimolarer Menge, d.h. in einer Menge von etwa 0,9 bis etwa 1,1 Äquivalenten eingesetzt. Mit Vorteil setzt man einen leichten Überschuss an Schwefelsäure,  
35 d.h. etwa 1,01 bis etwa 1,1 Äquivalente, ein.

Zur erfindungsgemäßen Durchführung der C15-Salz-Synthese legt man in der Regel Triphenylphosphin in dem gewählten Lösemittelgemisch vor und setzt die nötige Menge Schwefelsäure bei Temperaturen von etwa 30 bis etwa 50°C zu. Vorteilhaft wird die  
40 Schwefelsäure portionsweise bzw. kontinuierlich über einen längeren Zeitraum (etwa 1 bis etwa 10 h) zugegeben. Anschließend setzt man die gewählte Menge  $\beta$ -Vinyl-Ionol zu und stellt vorteilhafterweise eine Temperatur von etwa 45 bis etwa 55°C ein. Die

## 5

Reaktion ist in der Regel nach etwa 2 bis etwa 20 h abgeschlossen. Das erhaltene Reaktionsgemisch kann in dem Fachmann an sich bekannter Weise aufgearbeitet werden.

- 5 Das so erhaltene C15-Salz der Formel III fällt üblicherweise in Form eines Gemisches bestehend aus dem Hydrogensulfat ( $X = \text{HSO}_4$ ) und dem Methylsulfat ( $X = \text{CH}_3\text{SO}_4$ ) an. Bevorzugte Reaktionsprodukte enthalten neben dem vorwiegend gebildeten Hydrogensulfat möglichst wenig, beispielsweise etwa 0,1 bis etwa 15 mol-% des Methylsulfats. Besonders bevorzugt, vor allem im Rahmen der weiteren erfindungsgemä-
- 10 ßen Umsetzung zum Vitamin A-Acetat ist C15-Salz, das nur etwa 0,1 bis etwa 5 mol-% des Methylsulfats enthält.

- Das erhaltene C15-Salz wird erfindungsgemäß durch Umsetzung mit dem als C5-Acetat bezeichneten Aldehyd der Formel IV (4-Acetoxy-2-methyl-but-2-en-1) in Vita-
- 15 min A-Acetat überführt. An das einzusetzende C5-Acetat sind keine besonderen Anforderungen zu stellen. In der Regel wird es in einer Reinheit, die üblicherweise von chemischen Zwischenprodukten erwartet wird, d.h. einer Reinheit von etwa 90 bis etwa 99 %, eingesetzt. Die Umsetzung mit dem erfindungsgemäß erhaltenem C15-Salz wird in Wasser oder wässrigen Lösemittelgemischen, die beispielsweise Alkohole mit 1
- 20 bis 4 Kohlenstoffatomen wie etwa Methanol, Ethanol, Propanol oder Isopropanol enthalten können, durchgeführt. Vorzugsweise führt man die Reaktion in Wasser durch.

- Zur Durchführung der Wittig-Reaktion legt man vorteilhafterweise eine Lösung bzw. ein Gemisch des C15-Salzes in dem gewählten Lösemedium bei etwa 45 bis etwa 55°C,
- 25 bevorzugt bei etwa 48 bis etwa 52°C vor und setzt eine geeignete Base wie z.B. Natronlauge, Kalilauge, Alkali- bzw. Erdalkalihydroxide, Erdalkalioxide wie z.B. MgO oder BaO, Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat oder andere basische Carbonate, Alkoholate oder Amine wie z.B. Triethylamin oder Gemische der genannten Verbindungen zu. Eine im Rahmen des erfindungsgemäßen Verfahrens bevorzugte Base ist Ammoniak,
- 30 das vorteilhaft in einer, auf die Menge an umzusetzendem C15-Salz bezogenen Menge von etwa 2 bis etwa 2,3 Äquivalenten eingesetzt wird. Besonders bevorzugt setzt man Ammoniak in einer Menge von 2,1 bis etwa 2,2 Äquivalenten ein.

- Die gewählte Menge Ammoniak kann in verschiedenen Formen in das Reaktionsgemisch bzw. die Reaktionslösung eingetragen werden. So kann man beispielsweise
- 35 gasförmiges oder flüssiges Ammoniak in das Reaktionsgemisch einleiten oder auf dessen Oberfläche aufdampfen bzw. auftropfen. Bevorzugt setzt man Ammoniak in Form wässriger Lösungen, die beispielsweise etwa 5 bis etwa 20 Gew.-% Ammoniak enthalten können, zu. Bevorzugte Lösungen enthalten etwa 9 bis etwa 15 Gew.-%
- 40 Ammoniak.

## 6

Parallel zur Zugabe der Base oder auch mit zeitlicher Versetzung dazu wird dem Reaktionsgemisch eine der Menge an umzusetzendem C15-Salz ungefähr entsprechende molare Menge, d.h. etwa 0,9 bis etwa 1,1 Äquivalente, an C5-Acetat zugesetzt. Die Reagenzien werden vorteilhafterweise portionsweise bzw. kontinuierlich zugegeben. In der Regel werden sie über einen Zeitraum von etwa 1 bis etwa 5 h zudosiert. Im Anschluss daran kann das Reaktionsgemisch noch im angegebenen Temperaturbereich oder gegebenenfalls auch bei tieferen oder höheren Temperaturen nachgerührt werden. Das Reaktionsgemisch kann durch dem Fachmann an sich bekannte Methoden, beispielsweise extraktiv, aufgearbeitet werden.

Das erfindungsgemäße Verfahren eignet sich für Umsetzungen in jedem Maßstab. Es kann chargenweise, semi- oder vollkontinuierlich mit gutem Erfolg durchgeführt werden. Die besondere Leistungsfähigkeit des Verfahren kommt vor allem bei Umsetzungen in technischem Maßstab zum tragen. In diesem Fall bietet die semi- bzw. vollkontinuierliche Ausgestaltung der Verfahrensschritte deutliche Vorteile in verfahrenstechnischer wie auch in wirtschaftlicher Hinsicht. Bei kontinuierlicher bzw. semikontinuierlicher Ausgestaltung des Verfahrens verstehen sich alle dadurch beeinflussten Zeitangaben wie z.B. Reaktionszeiten, Dosierzeiten und dergleichen als mittlere Zeitangaben.

Besonders bei semi- bzw. vollkontinuierlicher Prozessführung, aber auch bei chargenweiser Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens zeigt es sich, dass die angegebenen Verfahrensparameter oft nicht unabhängig voneinander variiert werden können.

In einer besonders bevorzugten Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens werden demzufolge 0,98 Äquivalente Triphenylphosphin in einem Lösemittelgemisch bestehend aus 66,5 Gew.-% Methanol, 16,5 Gew.-% Wasser und 17 Gew.-% Heptan in einer Konzentration von 32 Gew.-% bei 40°C unter Rühren vorgelegt und 1,02 Äquivalente einer etwa 75 gew.-%igen Schwefelsäure innerhalb von etwa 1 h zugetropft.

Anschließend werden bei etwa 50°C 1,0 Äquivalente  $\beta$ -Vinyl-Ionol zugegeben und bis zum Abschluss der Reaktion bei etwa 50°C nachgerührt. Die Aufarbeitung sowie Isolierung des als Reaktionsprodukt erhaltenen C15-Salzes kann in dem Fachmann an sich bekannter Weise durchgeführt werden.

Im Anschluss daran wird bevorzugt 1 Äquivalent des so erhaltenen C15-Salzes bei einer Temperatur von etwa 50°C vorgelegt und unter Rühren 2,1 bis 2,2 Äquivalente einer etwa 12 Gew.-%igen wässrigen Ammoniak-Lösung sowie 1,0 bis 1,1 Äquivalente C5-Acetat zudosiert. Nach Abschluss der Reaktion wird das Gemisch in üblicher Weise aufgearbeitet bzw. gereinigt.

Die folgenden Beispiele dienen der Veranschaulichung der Erfindung ohne sie jedoch in irgend einer Weise einzuschränken:

## Beispiel 1: Herstellung von C15-Salz

- 5 139,7 g Triphenylphosphin wurden in einem Lösemittelgemisch bestehend aus 206,8 g Methanol, 44,46 g Wasser und 40,68 g Heptan bei 40°C unter Rühren vorgelegt. Innerhalb von 1 h wurden 72,7 g 75%ige Schwefelsäure zugetropft. Anschließend wurden 130 g  $\beta$ -Vinyl-Ionol mit einer Reinheit von 92,1% innerhalb von 2 h zudosiert, die Temperatur auf 50°C angehoben und 4 h nachgerührt. Nach extraktiver Aufarbeitung erhielt man C15-Salz in einer Ausbeute von 99,9% (bezogen auf eingesetztes Triphenylphosphin).

## Beispiele 2 bis 5: Herstellung von Vitamin A-Acetat

- 15 Eine Lösung von 100 g C15-Salz in 150 g Wasser wurde bei 50°C vorgelegt und die in Tabelle 1 angegebene Menge Ammoniak sowie 1,0 bis 1,1 Äquivalente C5-Acetat zudosiert und nach beendeter Zugabe noch 30 min bei der gewählten Reaktionstemperatur (siehe Tabelle 1) nachgerührt. Nach extraktiver Aufarbeitung des Reaktionsgemisches erhielt man Vitamin A-Acetat in Ausbeuten von 82 bis 89%.

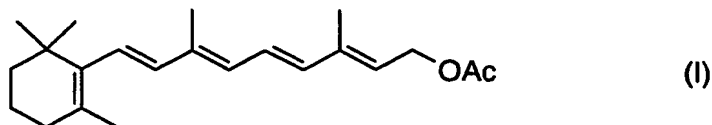
20

Tabelle 1

Beispiel	Äquiv. NH <sub>3</sub>	Reaktionstemp. [°C]	Ausbeute [%]
2	2,0	50	82
3	2,1	50	89
4	2,2	50	88
5	2,0 – 2,2	34	77 - 82

## Patentansprüche

## 1. Verfahren zur Herstellung von Vitamin A-Acetat der Formel (I)



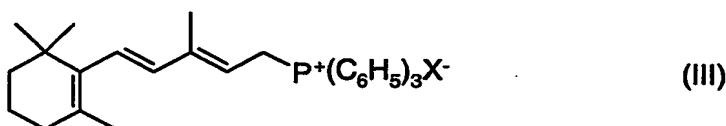
5

durch Umsetzung von  $\beta$ -Vinyl-Ionol der Formel (II)



10

mit Triphenylphosphin in Gegenwart von Schwefelsäure zum C15-Salz der Formel (III)



15

wobei  $X^-$  für  $HSO_4^-$  und/oder  $CH_3SO_4^-$  steht, und anschließender Wittig-Reaktion mit C5-Acetat der Formel (IV)



20

in Wasser als Lösungsmittel und in Gegenwart einer Base, dadurch gekennzeichnet, dass man die Synthese von C15-Salz der Formel III ausgehend von  $\beta$ -Vinyl-Ionol in einem Lösemittelgemisch bestehend aus

25

- 60 bis 80 Gew.-% Methanol,
- 10 bis 20 Gew.-% Wasser und
- 10 bis 20 Gew.-% aliphatischer, cyclischer oder aromatischer Kohlenwasserstoffe mit 5 bis 8 Kohlenstoffatomen

30

wobei sich die innerhalb der genannten Bereiche gewählten Angaben in Gew.-% zu 100 Gew.-% addieren müssen,



durchführt.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man die Wittig-Reaktion bei einer Temperatur von 45 bis 55°C in Gegenwart von, bezogen auf das eingesetzte C15-Salz, 2 bis 2,3 Äquivalenten Ammoniak als Base durchführt.
3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass man die Synthese von C15-Salz der Formel III bei einer Temperatur von 45 bis 55°C durchführt.
4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass man die Synthese von C15-Salz der Formel III in Gegenwart von Schwefelsäure mit einer Konzentration von 70 bis 80 Gew.-% durchführt.
5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass man
- a. die Synthese von C15-Salz der Formel III bei einer Temperatur von 48 bis 52°C in einem Lösemittelgemisch bestehend aus
- 64 bis 72 Gew.-% Methanol,
  - 14 bis 18 Gew.-% Wasser und
  - 14 bis 18 Gew.-% Heptan, welches bis zu 40 Gew.-% weiterer Kohlenwasserstoffe enthalten kann, durchführt und
- b. die Wittig-Reaktion bei einer Temperatur von 48 bis 52°C in Gegenwart von, bezogen auf das eingesetzte C15-Salz, 2,1 bis 2,2 Äquivalenten Ammoniak als Base durchführt.
6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass man die Synthese von C15-Salz der Formel III in Gegenwart von Schwefelsäure mit einer Konzentration von 73 bis 77 Gew.-% durchführt.
7. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass man zur Durchführung der Wittig-Reaktion C15-Salz der Formel III in Form eines Gemisches bestehend aus dem Hydrogensulfat ( $X = \text{HSO}_4$ ) und dem Methylsulfat ( $X = \text{CH}_3\text{SO}_4$ ) einsetzt, wobei der Anteil an Methylsulfat 0,1 bis 15% beträgt.
8. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass der Anteil an Methylsulfat 0,1 bis 5% beträgt.

## 10

9. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass man bei der Wittig-Reaktion Ammoniak in Form einer wässrigen Lösung mit einer Konzentration von 5 bis 20 Gew.-% einsetzt.
- 5 10. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass man es semi- oder vollkontinuierlich durchführt.
- 10 11. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, dass man das zur Synthese des C15-Salzes eingesetzte Lösemittelgemisch, gegebenenfalls nach Wiedereinstellung der gewünschten Zusammensetzung durch Zugabe mindestens einer der Lösemittelkomponenten, wieder in den Prozess zurückführt.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
**PCT/EP2004/014209**

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
IPC 7 C07C403/20 C07C67/293

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07C

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No
A	US 4 254 281 A (SCHLEICH ET AL) 3 March 1981 (1981-03-03) cited in the application the whole document	1-11
Y	DE 27 29 974 A1 (BASF AG; BASF AG, 6700 LUDWIGSHAFEN; BASF AG, 6700 LUDWIGSHAFEN, DE) 18 January 1979 (1979-01-18) cited in the application Seiten 2 und 3, Beispiele 1a, 6a, 7a, 8a,	1-11
Y	US 3 932 485 A (SURMATIS ET AL) 13 January 1976 (1976-01-13) column 4, lines 47-67, column 5 lines 1-3	1-11

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

\* Special categories of cited documents

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance, the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- \* & \* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

2 June 2005

Date of mailing of the international search report

10/06/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P B 5618 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel (+31-70) 340-2040, Tx 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Bueno Torres, M

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2004/014209

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 4254281	A	03-03-1981	CH 601219 A5 AT 354648 B AT 538677 A BE 857097 A1 DE 2733231 A1 FR 2359822 A1 GB 1551497 A IT 1143735 B JP 1277864 C JP 53015340 A JP 59053902 B NL 7707391 A , B,	30-06-1978 25-01-1979 15-06-1979 25-01-1978 02-02-1978 24-02-1978 30-08-1979 22-10-1986 16-08-1985 13-02-1978 27-12-1984 30-01-1978
DE 2729974	A1	18-01-1979	CA 1101431 A1 DE 2860043 D1 EP 0000140 A1 JP 1422140 C JP 54009248 A JP 62028798 B US 4182731 A	19-05-1981 13-11-1980 10-01-1979 29-01-1988 24-01-1979 23-06-1987 08-01-1980
US 3932485	A	13-01-1976	CH 601334 A5 DE 2537072 A1	14-07-1978 18-03-1976

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/014209

**A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES**  
IPK 7 C07C403/20 C07C67/293

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07C

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	US 4 254 281 A (SCHLEICH ET AL) 3. März 1981 (1981-03-03) in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument	1-11
Y	DE 27 29 974 A1 (BASF AG; BASF AG, 6700 LUDWIGSHAFEN; BASF AG, 6700 LUDWIGSHAFEN, DE) 18. Januar 1979 (1979-01-18) in der Anmeldung erwähnt Seiten 2 und 3, Beispiele 1a, 6a, 7a, 8a,	1-11
Y	US 3 932 485 A (SURMATIS ET AL) 13. Januar 1976 (1976-01-13) column 4, lines 47-67, column 5 lines 1-3	1-11

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen

\*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

\*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

\*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

\*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

\*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

\*Z\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

2. Juni 2005

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

10/06/2005

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel (+31-70) 340-2040, Tx 31 651 epo.nl,  
Fax (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Bueno Torres, M

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/014209

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 4254281 A	03-03-1981	CH 601219 A5	30-06-1978
		AT 354648 B	25-01-1979
		AT 538677 A	15-06-1979
		BE 857097 A1	25-01-1978
		DE 2733231 A1	02-02-1978
		FR 2359822 A1	24-02-1978
		GB 1551497 A	30-08-1979
		IT 1143735 B	22-10-1986
		JP 1277864 C	16-08-1985
		JP 53015340 A	13-02-1978
		JP 59053902 B	27-12-1984
		NL 7707391 A , B,	30-01-1978
DE 2729974 A1	18-01-1979	CA 1101431 A1	19-05-1981
		DE 2860043 D1	13-11-1980
		EP 0000140 A1	10-01-1979
		JP 1422140 C	29-01-1988
		JP 54009248 A	24-01-1979
		JP 62028798 B	23-06-1987
		US 4182731 A	08-01-1980
US 3932485 A	13-01-1976	CH 601334 A5	14-07-1978
		DE 2537072 A1	18-03-1976